

مروری بر پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+$ نسبت به سیتومگالوویروس (CMV) در میزبان سالم و در بدخیمی های بافت خون ساز

دکتر بتول پور قیصری^{۱*}، فروزان رحمانی^۲

^۱مرکز تحقیقات سلولی، مولکولی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، گروه هماتولوژی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران،

^۲گروه آناتومی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران،

تاریخ دریافت: ۱۹/۴/۶ اصلاح نهایی: ۱۹/۱۰/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱/۲۰

چکیده:

زمینه و هدف: سیتومگالوویروس (CMV) اکثر افراد بشر را در طول زندگی خود آلوده می سازد و همه بازوهای سیستم ایمنی را در یک پاسخ قوی درگیر می کند. پاسخ ایمنی سلولی مکانیسم اصلی کنترل تکثیر ویروس است. لنفوسیت های $CD4^+$ T اختصاصی CMV نقش اساسی در پاسخ اختصاصی $CD8^+$ T و دوام آن دارند. هدف از این بررسی، مروری بر پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+$ نسبت به سیتومگالوویروس در میزبان سالم و در بدخیمی های بافت خونساز بود.

روش بررسی: در این مقاله مروری، مقالات مرتبط با پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+$ T نسبت به CMV در فاصله سال های ۱۹۹۲-۲۰۱۰ به صورت خلاصه مقاله یا مقاله کامل از مدلاین جمع آوری گردید. مقالات فارسی نیز از بانک اطلاعاتی ایران مدکس جستجو و در صورت مناسب بودن مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها: در عفونت مزمن CMV لنفوسیت های $CD4^+$ T اختصاصی پس از تحریک قادر به ترشح اینترفرون گاما (γ -IFN)، فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (α -TNF) و اینترلوکین -۲ (IL-2) هستند. پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+$ T نسبت به CMV در سنین پیری افزایش می یابد و با روش تعیین داخل سلولی سیتوکین ها، این میزان تا ۳۲ درصد تشخیص داده شده است و این سلول ها آستانه تحریک پذیری پائین تری نیز دارند. در بیمارانی که پیوند سلول های بنیادی خون ساز شده اند، پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+$ T نسبت به CMV افزایش می یابد و تا ۴۷٪ از جمعیت لنفوسیت های $CD4^+$ T را تشکیل داده است. چنین پاسخی در لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) تا ۴۴٪ از لنفوسیت های $CD4^+$ T را تشکیل داده و تغییرات گسترده فنوتیپی سلول های T در ارتباط با مثبت بودن CMV دیده شده است.

نتیجه گیری: با توجه به سطح بالای پاسخ ایمنی سلولی $CD4^+$ T نسبت به CMV، ویروس کنترل و از فعال شدن مجدد آن ممانعت می شود. با امکان بررسی فنوتیپ سلول های اختصاصی که با روش تعیین داخل سلولی سیتوکین ها امکان پذیر است، CMV یک الگوی مناسب برای بررسی پاسخ های ایمنی سلولی خاطره ای است و می تواند گامی در جهت توسعه ایمونوتراپی باشد.

واژه های کلیدی: سیتومگالو ویروس، لنفوسیت های $CD4^+$ T، پیوند سلول های بنیادی خون ساز، لوسمی لنفوسیتی مزمن.

مقدمه:

ظاهر می شود و نوع سیتوکین هایی که ترشح می شود پاسخ سلول T را تنظیم می کند. در اکثر موارد پاسخ لنفوسیت های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ مسئول کشتن سلول های آلوده به ویروس و پاک سازی ویروس است (۱). همزمان سلول های $CD4^+$ T تکثیر یافته و ایجاد سیتوکین های آنتی ویروسی و تنظیم کننده ایمنی می کنند که پاسخ موثر سلول های $CD8^+$ T و پاسخ

اکثر عفونت های ویروسی یک پاسخ قوی سلول T ایجاد می کنند که عفونت را بر طرف می نماید. متعاقب یک عفونت ویروسی سلول های حرفه ای عرضه کننده آنتی ژن (Antigen presenting cell=APC) در فرآیندی پتیده های ویروسی را به لنفوسیت های T عرضه می کنند. ترکیب جمعیت های APC، مولکول های محرک یا مهار کننده که بر سطح سلول

است (۱۴). در چنین افرادی رپلیکاسیون کنترل نشده ویروس همراه با فعال شدن بعدی آن اتفاق می افتد. مکانیسم های مختلفی را در این فعال شدن مجدد ویروس مؤثر می دانند که شامل استرس از طریق کاتکولامین ها و سیستم ادنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP)، التهاب (از طریق فاکتور نکروز کننده تومور - آلفا $(TNF-\alpha)$ یا از طریق پروستاگلاندین) و بعضی از داروهای افزایش دهنده cAMP است. CMV پروتئین هایی می سازد که در مراحل مختلف آماده سازی و عرضه آنتی ژن توسط مولکول های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) تداخل می کنند (۱۵، ۱۶).

در دهه های اخیر به دلیل پیشرفت روش های درمانی، امید به بهبود یا افزایش طول عمر بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری های بدخیم افزایش یافته است. اما بسیاری از این روش های درمانی سرکوب گسترده سیستم ایمنی را به همراه دارند. فعال شدن CMV همراه با افزایش مرگ و میر در بیماران پیوند شده یا در بیماران مبتلا به نقص ایمنی همچون مبتلایان به ایدز است و بیماری CMV، ۴۰ درصد از این افراد را مبتلا می کند. از این رو لازم است درک خود را نسبت به پاسخ ایمنی نسبت به CMV در میزبان سالم و در بیماران مبتلا به بدخیمی های بافت خونساز همراه با نقص ایمنی، افزایش دهیم تا در پرتو آن بتوانیم فاکتورهای بحرانی که به رهایی ویروس از سیستم ایمنی بدن می انجامد بشناسیم. لذا این مطالعه با هدف بررسی مروری بر پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+$ نسبت به سیتومگالوویروس در میزبان سالم و در بدخیمی های بافت خونساز بود.

روش بررسی:

در این مقاله مروری سعی گردید با جستجو در منابع الکترونیک معتبر علمی مثل مدلاین و ایران مدکس با استفاده از مقالات علمی موجود از (سال ۲۰۱۰-۱۹۹۲) در این زمینه ابتدا پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+T$ نسبت به CMV در میزبان سالم بررسی و سپس مقایسه ای بین افراد سالم جوان و کهن

لنفوسیت B را هدایت و کمک می کنند (۲). در پاسخ به عفونت های ویروسی پایدار که همراه با تداوم ویروس در خون هستند لنفوسیت های $CD4^+ T$ و $CD8^+$ یا حذف می گردند و یا به صورت غیر کارآ که ناتوان در ترشح سیتوکین ضد ویروسی هستند در می آیند. در مقابل ویروس هایی با دوره نهفتگی طولانی نظیر CMV و سایر ویروس های هرپس اغلب همراه با توانایی پاسخ سلول های T هستند که می توانند در صورت فعال شدن مجدد ویروس، آن را کنترل کنند (۳). سیتومگالوویروس انسانی (HCMV) عضوی از خانواده ویروس های هرپس است که در میزبان آلوده شده برای همیشه باقی می ماند. CMV ۵۰-۹۰ درصد افراد جوامع مختلف را در طول حیات خود آلوده می سازد و عفونت اولیه معمولاً خاموش و تحت بالینی است. این ویروس سلولهای سیستم خون ساز را آلوده می سازد و با تداخل در اعمال سلول های ایمنولوژیک، از خود محافظت می نماید (۴). محل تجمع سلولی CMV لوکوسیت ها، سلول های اپیتلیال و غدد بزاقی است. در عفونت فعال CMV، ویروس ممکن است در ادرار، بزاق، خون اشک و شیر قابل تعیین باشد. سلول های تک هسته ای خون محیطی یکی از منابع ذخیره ویروس است و منوسیت ها آلوده ترین سلول ها هستند (۵). CMV می تواند به وسیله تزریق خون و فرآورده های آن و پیوند سلول های بنیادی منتقل گردد (۸-۶). CMV باعث سرکوب سلول های اجدادی خونساز می گردد و تکثیر و تمایز آنها را در محیط کشت مهار می کند (۹-۱۰). هر چند این ویروس توسط سیستم ایمنی بدن اساساً لنفوسیت های T کنترل می گردد و در یک میزبان سالم به صورت نهفته باقی می ماند که همراه با خطر جدی نیست، اما حفظ این تعادل کاملاً بستگی به توانایی میزبان در تدارک یک پاسخ ایمنی اختصاصی نسبت به CMV دارد. بنابراین در شرایطی نظیر پیوند سلول های بنیادی خونساز که سیستم ایمنی سرکوب می گردد، ویروس فعال می شود (۱۳-۱۱) و این یکی از نگرانی های اساسی در بیماران دچار سرکوب ایمنی

سال انجام گیرد. همچنین مروری بر این پاسخ در بدخیمی های هماتولوژیک همراه با نقص ایمنی انجام شد.

یافته ها:

۱- ایمنی لنفوسیت های T نوع CD4+ نسبت به CMV

CMV همراه با حالت های مختلف بالینی است که شامل عفونت اولیه، نهفتگی، فعال شدن مجدد و عفونت مجدد است. عفونت اولیه CMV همراه با ایمنی طولانی مدت هومورال و سلولی است. CMV یک ایمنوژن قوی است و همه بازوهای سیستم ایمنی را در پاسخ درگیر می کند. ایمنی هومورال در فرد آلوده ظاهر می شود و تعیین ایمنوگلوبولین G (IgG) به عنوان نشانه ای از آلودگی قبلی به عنوان یک آزمایش استاندارد مورد قبول است. ارزش حفاظتی چنین پاسخی نامشخص است و مشاهده غیر معمول برگشت پاسخ سرولوژیک ایمنوگلوبولین M (IgM) در افراد پیر، فعال شدن سلول های بکر B را نشان می دهد (۱۷). مکانیسم چنین پدیده ای ناشناخته است، با این حال عقیده بر این است که ایمنی سلولی مکانیسم اصلی کنترل تکثیر ویروس است. در افرادی که ایمنی سلولی آسیب دیده است، احتمال مقاوم شدن CMV و بیماری آن نسبت به افرادی که نقص ایمنی هومورال دارند بیشتر است. لنفوسیت های CD4+ T، CD8+ T و سلول های کشنده طبیعی همگی در این پاسخ نقش دارند. لنفوپنی و آسیب پاسخ های لنفوپرولیفراتیو نسبت به CMV به عنوان فاکتورهای خطر را برای بیماری CMV شناخته شده اند

(۱۹، ۱۸) و انتقال سلول های CD8+ T اختصاصی CMV اثر حفاظتی در برابر فعال شدن ویروس داشته است (۲۰). انتقال سلول های CD4+ T و CD8+ T اختصاصی CMV توانسته اند بدون القاء اثر پیوند در برابر میزان (GVHD) اثر حفاظتی در ممانعت از تکثیر ویروس داشته باشند (۲۱).

لنفوسیت های T یاری رسان CD4+ یک نقش

بحرانی در تعیین سرانجام عمل لنفوسیت های T کشنده اجرایی دارند. در غیاب این سلول ها نقش کنترلی لنفوسیت های CD8+ T در مقابل ویروس های هرپس نوع گاما ممکن است از دست برود (۲۲). این سلول ها نقش مستقیم در برابر عفونت های کشنده ویروسی دارند (۲۳). ناکافی بودن میزان سلول های CD4+ T در افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) به عنوان عامل اصلی عوارض همراه با CMV شناخته شده است. به طوری که شمارش کمتر از ۵۰/μL همراه با افزایش خطر بیماری پیشرفته CMV در بیماران سندروم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) بوده است. احتمال پیدایش بیماری CMV در این افراد، در شمارش لنفوسیت های CD4+ T کمتر از ۵۰/μL، ۵۰-۱۰۰/μL و بیش از ۱۰۰ در میکرولیتر به ترتیب ۱۳، ۳ درصد و صفر بوده است (۲۴). Spiergel و همکاران در بیماران مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) سلول های CD8+ T اختصاصی CMV را بررسی و دریافتند که در صورتی که میزان سلول های CD4+ T کم باشد، سلول های CD8+ T از نظر اجرایی و ایجاد پاسخ اختصاصی آسیب می بینند (۲۵). حفظ پاسخ اختصاصی CD8+ T نسبت به CMV وابسته به وجود پاسخ ایمنی اختصاصی سلول های CD4+ T است (۲۶).

۲- پاسخ ایمنی اختصاصی لنفوسیت های CD4+ T نسبت

به CMV در عفونت حاد و مزمن

عفونت اولیه CMV معمولاً بدون علامت است، اما ممکن است علائم خفیف نظیر تب، لوکوپنی و علائم هپاتیت وجود داشته باشد، پس از تحریک آنتی ژنیک، سلول های بکر T به صورت برنامه ریزی تکثیر و تمایز یافته که منجر به تولید سلول های اجرایی و در نهایت سلول های خاطره ای می گردند. در ضمن پاسخ اولیه، لنفوسیت های CD4+ T اختصاصی که تولید کننده اینترفرون گاما (IFN-γ) هستند گسترش می یابند (۲۷). بیش از ۹۰ درصد سلول های اختصاصی ترشح کننده IFN-γ در این مرحله، فاقد گیرنده کموکاین نوع ۷

(CCR7) و بنابراین از گروه سلول های خاطره ای اجرایی هستند. در عفونت اولیه CMV در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه، حداکثر پاسخ اختصاصی لنفوسیت های $CD4^+T$ در افرادی که بدون علامت هستند ۷ روز پس از تعیین CMV DNA بوده است، در حالی که در بیماران علامت دار این پاسخ تأخیر زمانی داشته است. تأثیر این پاسخ از آنجا مشخص می گردد که در همین بیماران پاسخ اختصاصی $CD8^+T$ تفاوتی نداشته است (۲۸).

در عفونت مزمن، پایداری سلول های $CD4^+T$ اختصاصی CMV وجود دارد و این سلول ها پس از تحریک با آنتی ژن های ویروسی در افراد سالم قادر به پاسخ با تولید $(IFN-\gamma)$ ، فاکتور نکروز دهنده تومور-آلفا $(TNF-\alpha)$ و اینترلوکین $IL-2$ هستند، در حالی که در بیماران دریافت کننده پیوند سلول های بنیادی سلول های $CD4^+T$ اختصاصی CMV که توانایی ترشح $IL-2$ دارند کاهش قابل ملاحظه ای دارند (۲۹). در بیماران آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) فراوانی لنفوسیت های $CD4^+T$ و $CD8^+T$ اختصاصی CMV حفظ می گردد، اما فراوانی لنفوسیت های $CD4^+T$ اختصاصی، در بیمارانی که مبتلا به بیماری CMV هستند کاهش می یابد که منجر به ناتوانی لنفوسیت های $CD8^+T$ اختصاصی در حفظ پاسخ ایمنی می گردد (۲۲).

۳- مقایسه پاسخ ایمنی اختصاصی لنفوسیت های $CD4^+T$ نسبت به CMV در افراد سالم جوان و سالخورده

سالخوردگی همراه با پیدایش اختلالات فنوتیپی و عملی در سیستم ایمنی است. افزایش سلول های خاطره ای، آسیب دیدن پاسخ های ایمنی در خارج از بدن و کاهش پاسخ به واکسیناسیون را می توان از موارد آن دانست (۳۱،۳۰). عفونت CMV کاهش قابل توجهی در طول تلومرهای سلول T ایجاد می کند که می تواند باعث تغییر ترکیب لنفوسیت های گردش خون گردد (۳۲). اهمیت این موضوع از آنجایی مشخص می شود که بیماری های مرتبط با افزایش سن، با کوتاه شدن طول تلومرهای لوکوسیت ارتباط دارد. این یافته ها همراه با پیری سیستم

ایمنی هستند و تصور می شود باعث افزایش عفونت در این افراد می گردند. سرولوژی مثبت CMV همراه با فنوتیپ خطر زای ایمنی است (۳۳) و آسیب پاسخ ایمنی واکسیناسیون آنفلانزا در این افراد دیده شده است (۳۴). در مقابل کاهش پاسخ ایمنی نسبت به سایر عفونت ها در دوران پیری، پاسخ ایمنی نسبت به CMV افزایش می یابد، بطوری که تا ۴۰ درصد از لنفوسیت های $CD8^+T$ را سلول های اختصاصی CMV در بر می گیرد (۳۵). درصد لنفوسیت های اختصاصی CMV همراه با افزایش سن افزایش می یابد، در حالی که در مورد سایر ویروس ها کاهش می یابد (۳۶). مطالعه پاسخ ایمنی از کودکی تا بلوغ نشان داده است که میزان پاسخ در طول دوران کودکی ثابت می ماند، اما میزان لنفوسیت های $CD4^+T$ تولید کننده $IFN-\gamma$ به تدریج افزایش نشان می دهد (۳۷). گروه ما با استفاده از روش تعیین داخل سلولی سیتوکین ها پس از تحریک با لیزات CMV، این میزان را در افراد مسن تا ۳۲ درصد یافت، در حالی که در افراد جوان دارای سرولوژی مثبت، این میزان تا ۵/۸ درصد لنفوسیت های $CD4^+T$ را تشکیل می داد (۳۸). درصد سلول های اختصاصی تولید کننده $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ در این گروه از افراد مشابه است، در حالی که میزان سلول های ترشح کننده $IL-2$ بین افراد بررسی شده جوان و پیر تفاوت چندانی نداشت و در هر دو گروه کمتر از سلول های تولید کننده دو سیتوکین دیگر بود.

آستانه فعال شدن لنفوسیت های $CD4^+T$ اختصاصی CMV متفاوت است که بستگی به نیاز سلول ها به آنتی بادی های منوکلونال آنتی $CD28$ و آنتی $CD49d$ برای تحریک دارد (۳۹). در افراد جوان آستانه فعال شدن وابسته به این دو آنتی بادی کمک تحریکی است و میزان پاسخ در حضور این آنتی بادی ها بین ۱/۱ تا ۳/۷ برابر افزایش می یابد. در مقابل در افراد سالخورده آستانه تحریک شدن پایین تر است و تحت اثر این آنتی بادی ها قرار نمی گیرد (۳۸). اهمیت فیزیولوژیک این پدیده به خوبی روشن نیست، اما احتمالاً سلول هایی که آستانه تحریک پایین تری دارند قادر به کنترل ویروس

در شروع التهاب و دز کمتر ویروس هستند. بنابراین چنین سلول هایی خود را با شرایط فعال شدن مکرر تطبیق داده اند و این نوعی از کنترل پاتوژن با الگوی لنفوسیت سیتوتوکسیک بالا بار آنتی ژنی کم highly cytotoxic T-lymphocyte-low antigen load است.

۴- پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+ T$ اختصاصی

CMV در بد خیمی های بافت خونساز

مشکلات بزرگ بالینی همراه با CMV در بیماران مبتلا به نقص ایمنی یا در سرکوب ایمنی دیده می شود و متعاقباً مطالعه پاسخ ایمنی سلولی T در این گروه ارزش خاصی یافته است. در بیماران مبتلا به نقص ایمنی متوسط، گسترش ویروس توسط لنفوسیت های $CD4^+ T$ کنترل می شود (۲۸).

تعیین داخل سلولی سیتوکین ها و استفاده از فلوسایتمتری جهت بررسی پاسخ ایمنی لنفوسیت های $CD4^+ T$ در محدوده گسترده ای از این بیماران نظیر مبتلایان به سندروم نقص ایمنی اکتسابی، پس از پیوند سلول های بنیادی خون ساز و بیماران CLL مورد بررسی قرار گرفته است. ممکن است تصور شود در چنین بیمارانی بزرگی پاسخ ایمنی سلولی کاهش می یابد. اما موارد گزارش شده اغلب خلاف این پدیده را نشان می دهد و ما میزان این پاسخ را پس از پیوند سلول های بنیادی تا ۴۷ درصد سلول های $CD4^+ T$ مشاهده نمودیم (۲۹، ۴۰). در بیماران مبتلا به ایدز، فعال شدن CMV همراه با از دست دادن پاسخ های پرولیفراتیو اختصاصی CMV است و CMV در طی عفونت باکتریایی فعال می شود (۴۱). در بیماران دریافت کننده پیوند که پاسخ $CD4^+ T$ اختصاصی قبل از پاسخ اختصاصی $CD8^+ T$ ظاهر شده است وایرمی CMV بدون علامت بوده است، در حالی که در بیمارانی که پاسخ اختصاصی لنفوسیت های $CD4^+ T$ تاخیر داشته است بیماری علامت دار CMV دیده شده است (۲۵). تغییر سطح پاسخ لنفوسیت های $CD4^+ T$ در طول زمان در این بیماران بر ظهور DNA تأثیری نداشته است (۴۲). در بیماران

دریافت کننده پیوند کبد، علاوه بر نقش اساسی لنفوسیت های اختصاصی در پیش گیری از بیماری CMV، تفاوت ایمنی ذاتی میزبان نیز مؤثر بوده است (۴۳). در پیوند کلیه، در بیمارانی که CMV^+ بوده اند و پیوند CMV^+ نیز دریافت کرده اند، سطح پاسخ اختصاصی لنفوسیت های $CD4^+ T$ بیش از بیمارانی بوده است که پیوند CMV^- دریافت کرده اند (۴۴).

پایین بودن میزان سلول های $CD4^+ T$ همراه با وجود سلول های $CD4^+ T$ اختصاصی CMV ناکارآ بوده است (۴۵) و در پیوند سلول های بنیادی خونساز، سطح بالاتر پاسخ ایمنی اختصاصی لنفوسیت های $CD4^+ T$ در روزهای ۳۰-۵۰ پس از پیوند از فعال شدن CMV ممانعت کرده است. بیمارانی که حداقل یکبار فعال شدن CMV را تجربه کرده اند پاسخ اختصاصی کاهش یافته معنی دار $CD4^+$ نسبت به سایر بیماران داشته اند. فعال شدن مکرر CMV نیز در این بیماران ارتباط معکوس با میزان پاسخ اختصاصی لنفوسیت های $CD4$ و $CD8$ داشته است (۲۹). بیماری تاخیری CMV در بیمارانی اتفاق افتاده است که سطح پاسخ ایمنی اختصاصی سلول های T پایین تر بوده است (۴۶). پس از پیوند سلول های بنیادی شمارش سلول های $CD4^+$ تولید کننده $IFN-\gamma$ ارتباط معکوس با بار DNA CMV داشته است (۴۷). فعال شدن CMV در این بیماران پس از پیوند همراه با افزایش سلول های $CD8^+ T$ فاقد توانایی فاکتور نکروز دهنده ی تومور (TNF) بوده اند (۴۸) و این ناتوانی ممکن است با کاهش میزان سلول های $CD4^+ T$ اختصاصی CMV ارتباط داشته باشد. کاهش میزان لنفوسیت های $CD4^+ T$ پاسخ دهنده به پروتئین های CMV همراه با فعال شدن مکرر CMV پس از پیوند سلول های بنیادی است و می تواند به عنوان یک فاکتور خطرزا در نظر گرفته شود (۴۹). درمان های اخیر در بیماران CLL همراه با سرکوب شدید سیستم ایمنی و فعال شدن مجدد CMV بوده است (۵۰). در بیماران مبتلا به CLL پاسخ اختصاصی لنفوسیت های $CD4^+ T$ ، تا حد ۴۳ و ۴۴ درصد به ترتیب از نظر سلول های تولید کننده γ

IFN- α و TNF- α بوده است و میانگین پاسخ ۱۰ درصد است (۵۱). هر چند در افراد سالخورده سالم بین میزان پاسخ لنفوسیت های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T نسبتی دیده نشده است (۳۸)، اما در این بیماران میزان پاسخ ارتباط معنی داری داشته است (۵۱). مثبت بودن سرولوژی CMV در بیماران CLL همراه با افزایش جمعیت سلول های $CD3^+$ شده است و نیز تغییرات گسترده ای را در فنوتیپ لنفوسیت های T موجب شده و به طور مشخص جمعیت سلول های $CD4^+$ CD8dim T را افزایش داده است. این سلول ها با افزایش فعالیت تکثیری و سیتوتوکسیک در پاسخ به CMV نشان می دهند (۵۲). علاوه بر این پس از تحریک غیر اختصاصی لنفوسیت ها در محیط کشت سلول های $CD4^+$ T تولید کننده IFN- γ در بیماران CMV+ بیشتر و سلول های تولید کننده IL-2 کمتر بوده است که فنوتیپ لنفوسیت های $CD4^+$ T تمایز یافته تر را در بیماران CMV+ نشان می دهد (۵۳).

الگوی تولید سیتوکین ها نیز در بیماران با افراد طبیعی متفاوت است. در دوره پس از پیوند سلول های بنیادی تقریباً همه سلول های اختصاصی $CD4^+$ T، اینترفرون گاما ترشح می کنند، در حالی که پاسخ IL-2 در ۵۰ روز اول غیر قابل بررسی و تا ۶ ماهگی نیز کمتر از ۵۰ درصد پاسخ IFN- γ است و پس از آن به سمت طبیعی پیشرفت می کند (۲۹). چنین تفاوتی در بیماران CLL نیز مشاهده می گردد و تفاوت پاسخ IL-2 بین بیماران و گروه کنترل کمتر از تفاوتی است که در پاسخ IFN- α و TNF- α وجود دارد (۵۱). از آنجایی که تولید IL-2، یک ویژگی سلول های بکر و خاطره ای مرکزی است، بیانگر این می باشد که در مراحل اولیه پس از پیوند فعال شدن CMV باعث گسترش سلول های خاطره ای اجرایی می گردد و پس از کنترل وایرمی، سلول های اختصاصی آنتی ژن به سمت گسترش سلول های خاطره ای مرکزی و در حال استراحت برگشت می کنند.

۵- فنوتیپ لنفوسیت های $CD4^+$ T اختصاصی CMV

پیدایش روش داخل سلولی سیتوکین، شرایط را برای آنالیز جزئیات فنوتیپی و ویژگی های عملی پاسخ

ایمنی لنفوسیت های $CD4^+$ T اختصاصی CMV فراهم نموده است. مطالعات فنوتیپی نشان می دهد که این سلول ها الگوی لنفوسیت خاطره ای اجرایی با از دست دادن تقریباً کامل CCR7 و CD62L دارند. اکثر سلول ها CD45RO مثبت هستند، اما اقلیت بزرگی نیز CD45RA را بیان می کنند که بر خلاف لنفوسیت های $CD8^+$ با گذشت عمر به نسبت آنها اضافه نمی شود (۳۸). نسبت سلول هایی که CD27 و CD28 را از دست می دهند با افزایش سن بیشتر می شود (۵۴). Tovar-salazar و همکاران اخیراً نشان داده اند که سلول های CD28-CD27- $CD4^+$ سلول های تنظیم کننده هستند و در محیط کشت از تکثیر لنفوسیت های اختصاصی CMV ممانعت می کنند (۵۵). تجمع سلول های $CD4^+$ T اختصاصی CMV با فنوتیپ خاطره ای اجرایی باعث تغییر کلی فنوتیپ لنفوسیت های $CD4^+$ T در افراد مسن می گردد، به طوری که جمعیت سلول های $CD4^+$ T فاقد CD27 و CD28 از ۶ درصد و ۱ درصد در افراد دارای سرولوژی منفی CMV به ۲۳ درصد و ۱۳ درصد در افراد دارای سرولوژی مثبت تغییر می یابد (۳۸). اکثر لنفوسیت های $CD4^+$ T، CD28- اختصاصی CMV هستند (۴۵). بیان CD57 نیز همراه با فنوتیپ تمایز یافته سیتوتوکسیک است (۵۴) و از کمتر از ۱ درصد در افراد CMV منفی به بیش از ۱۰ درصد در افراد CMV مثبت می رسد. افزایش سلول های $CD4^+$ T که نشانه های فعال شدن مانند HLA-DR یا CD45RO را بروز می دهند نیز همراه با مثبت بودن CMV است (۳۸). چنین گسترشی از سلول های خاطره ای، میزان سلول های بکر را در جمعیت CD4 کاهش می دهد و کاهش ۱۷ درصد از جمعیت لنفوسیت های $CD4^+$ CCR7+ در افراد CMV مثبت ممکن است انعکاس این تغییر باشد (۵۶).

افزایش جمعیت لنفوسیت های $CD4^+$ T که فنوتیپ $CD28-CD57^+$ را بیان می کنند از تغییرات بارز فنوتیپی در بیماران CLL است که با سرولوژی مثبت CMV ارتباط دارد (۵۱). در این بیماران تغییر اساسی در فنوتیپ لنفوسیت های $CD4^+$ T پدیدار می گردد و افزایش

جمعیت سلول های CD45 RO و کاهش سلول های بیان کننده CD27، CD28 و CCR7 نسبت به بیماران CMV- مشاهده شده است که بیانگر سالخوردگی بیشتر سیستم ایمنی در بیماران CMV+ است (۵۷).

افزایش جمعیت سلول های CD4⁺ T که از نظر پرفورین مثبت هستند در بیماران CLL با سرولوژی مثبت CMV دیده شده است و این سلول ها متمرکز در سلول های با فنوتیپ CCR7- بوده است که بیانگر تمایز بسیار زیاد است. این سلول ها دارای تلومر کوتاه تری نیز نسبت به سلول های پرفورین منفی بوده اند (۵۸).

بحث:

جمعیت بزرگی از افراد سالم در طول حیات خود به سیتومگالو ویروس آلوده می شوند. با این حال این افراد اغلب بدون علامت هستند و مهمترین بازوی کنترل ویروس، ایمنی سلولی توسط لنفوسیت های T است. سلول های T نوع CD4⁺ در پیش گیری از بیماری علامت دار CMV در بیماران پیوند شده، کنترل فعالیت مجدد ویروس و نگهداری پاسخ سلولهای T نوع CD8 نقش اساسی دارند. بهترین روش مورد استفاده در بررسی پاسخ اختصاصی لنفوسیت های CD4⁺ T نسبت به CMV، رنگ آمیزی داخل سلولی سیتوکین ها و فلوسایتومتری بوده است. سال های اخیر انفجار دانش در این زمینه است. بررسی سطح پاسخ، فنوتیپ سلول های پاسخ دهنده، الگوی پاسخ در افراد سالم در سنین مختلف و در بیماران مبتلا به بدخیمی های بافت خونساز همراه با نقص ایمنی یا دچار سوکوب ایمنی موضوع بسیاری از مطالعات قرار گرفته است. از آنجایی که امید به زندگی تدریجاً رو به افزایش است و جمعیت بیشتری در سنین پیری قرار می گیرند بررسی الگوهای پاسخ ایمنی در این افراد از

اهمیت بیشتری برخوردار می گردد. از طرف دیگر پیشرفت روش های درمانی از جمله آنتی بادی های منوکونال و پیوند سلول های بنیادی خونساز امید به بهبودی را در بیماران مبتلا به بدخیمی های بافت خون ساز افزایش داده است اما این درمان ها همراه با سرکوب گسترده ی سیستم ایمنی و بنابراین خطر بیماری CMV به صورت اولیه یا فعال شدن مجدد ویروس است. سطح بالای پاسخ ایمنی لنفوسیت های CD4⁺ T نسبت به CMV در چنین بیمارانی همراه با کنترل ویروس و جلوگیری از فعال شدن آن است. اما درگیری گسترده سیستم ایمنی در چنین پاسخی ممکن است، مقاومت در برابر سایر عوامل بیماریزا را در چنین افرادی کاهش دهد. CMV یک الگوی عالی در بررسی پاسخ های ایمنی سلولی خاطره ای است، اما اهمیت بیشتر آن در زمینه توسعه طرح هایی به سمت ایمونوتراپی سلولی است.

نتیجه گیری:

با توجه به سطح بالای پاسخ ایمنی سلولی CD4⁺ T نسبت به CMV، ویروس کنترل و از فعال شدن مجدد آن ممانعت می شود. با امکان بررسی فنوتیپ سلول های اختصاصی که با روش تعیین داخل سلولی سیتوکین ها امکان پذیر است، CMV یک الگوی مناسب برای بررسی پاسخ های ایمنی سلولی خاطره ای است و می تواند گامی در جهت توسعه ایمونوتراپی باشد.

تشکر و قدردانی:

از همه کسانی که در تهیه این مقاله نویسندگان را یاری نمودند سپاسگزاری می گردد.

منابع:

1. Williams MA, Bevan MJ. Effector and memory CTL differentiation. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 171-92.
2. Castellino F, Germain RN. Cooperation between $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells: when, where, and how. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 519-40.
3. Fahey LM, Brooks DG. Opposing positive and negative regulation of T cell activity during viral persistence. *Curr Opin Immunol.* 2010 Jun; 22(3): 348-54.
4. Hahn G, Jores R, Mocarski ES. Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells, *Proc. Natl Acad Sci USA.* 1998; 95(7): 3937-42.
5. Taylor-Wiedeman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol.* 1991; 72(9): 2059-64.
6. Brytting M, Mousavi-Jazi M, Bostrom L, Larsson M, Lunderberg J, Ljungman P, et al. Cytomegalovirus DNA in peripheral blood leukocytes and plasma from bone marrow transplant recipients. *Transplantation.* 1995; 60(9): 961-5.
7. Hamprecht K, Steinmassl M, Einsele H, Jahn G. Discordant detection of human cytomegalovirus DNA from peripheral blood mononuclear cells, granulocytes and plasma: correlation to viremia and HCMV infection. *J Clin Virol.* 1998; 11(2): 125-36.
8. Meyer-Konig U, Serr A, Von Laer D, Kirste G, Wolff C, Haller O, et al. Human cytomegalovirus immediate early and late transcripts in peripheral blood leukocytes: diagnostic value in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 1995 Mar; 171(3): 705-9.
9. Maciejewski JP, Bruening EE, Donahue RE, Mocarski ES, Young NS, St Jeor SC. Infection of hematopoietic progenitor cells by human cytomegalovirus. *Blood.* 1992 Jul; 80(1): 170-8.
10. MacKintosh FR, Adlish J, Hall SW, St Jeor S, Smith E, Tavassoli M, et al. Suppression of normal human hematopoiesis by cytomegalovirus in vitro. *Exp Hematol.* 1993 Feb; 21(2): 243-50.
11. Aubert G, Hassan-Walker AF, Madrigal JA, Emery VC, Morte C, Grace S, et al. Cytomegalovirus-specific cellular immune responses and viremia in recipients of allogeneic stem cell transplants. *J Infect Dis.* 2001 Oct; 184(8): 955-63.
12. Bainton RD, Byrne JL, Davy BJ, Russell NH. CMV infection following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation using Campath. *Blood.* 2002 Nov; 100(10): 3843-4.
13. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003 Jan; 101(2): 407-14.
14. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998 Oct; 129(7): 559-66.
15. Miller DM, Zhang Y, Rahill BM, Kazor K, Rofagha S, Eckel JJ, et al. Human cytomegalovirus blocks interferon-gamma stimulated up-regulation of major histocompatibility complex class I expression and the class I antigen processing machinery. *Transplantation.* 2000 Feb; 69(4): 687-90.
16. Browne H, Churcher M, Minson T. Construction and characterization of a human cytomegalovirus mutant with the UL18 (class I homolog) gene deleted. *J Virol.* 1992; 66(11): 6784-7.
17. Moss P, Khan N. $CD8^+$ T-cell Immunity to cytomegalovirus. *Human Immunology.* 2004 May; 65(5): 456-64.

18. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Wittkowski KM, Schuler U, Jahn G, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood*. 1995 Oct; 86(7): 2815-20.
19. Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Fischer I, Bihler S, Gerneth F, et al. Lymphocytopenia as an unfavorable prognostic factor in patients with cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 1993 Sep; 82(5): 1672-8.
20. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med*. 1995 Oct; 333(16): 1038-44.
21. Peggs KS. Adoptive T cell immunotherapy for cytomegalovirus. *Expert Opin Biol Ther*. 2009 Jun; 9(6): 725-36.
22. Cardin RD, Brooks JW, Sarawar SR, Doherty PC. Progressive loss of CD8⁺ T cell-mediated control of a gamma-herpesvirus in the absence of CD4⁺ T cells. *J Exp Med*. 1996; 184(3): 863-71.
23. Brown DM. Cytolytic CD4 cells: Direct mediators in infectious disease and malignancy. *Cell Immunol*. 2010; 262(2): 89-95.
24. Gerard L, Leport C, Flandre P, Houhou N, Salmon-Ceron D, Pepin JM, et al. Cytomegalovirus (CMV) viremia and the CD4⁺ lymphocyte count as predictors of CMV disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(5): 836-40.
25. Spiegel HM, Ogg GS, DeFalcon E, Sheehy ME, Monard S, Haslett PA, et al. Human immunodeficiency virus type 1- and cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes can persist at high frequency for prolonged periods in the absence of circulating peripheral CD4(+) T cells. *J Virol*. 2000 Jan; 74(2): 1018-22.
26. Komanduri KV, Donahoe SM, Moretto WJ, Schmidt DK, Gillespie G, Ogg GS, et al. Direct measurement of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses to CMV in HIV-1-infected subjects. *Virology*. 2001 Jan; 279(2): 459-70.
27. Harari A, Rizzardi GP, Ellefsen K, Ciuffreda D, Champagne P, Bart PA, et al. Analysis of HIV-1- and CMV-specific memory CD4 T-cell responses during primary and chronic infection. *Blood*. 2002 Aug; 100(4): 1381-7.
28. Gamadia LE, Remmerswaal EB, Weel JF, Bemelman F, Van Lier RA, Ten Berge IJ. Primary immune responses to human CMV: a critical role for IFN-gamma-producing CD4⁺ T cells in protection against CMV disease. *Blood*. 2003 Apr; 101(7): 2686-92.
29. Pourgheysari B, Piper K, McLarnon A, Clark F, Cook M, Mahendra P, et al. Early reconstitution of effector memory CD4⁺ CMV-specific T cells protects against CMV reactivation following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jun; 43(11): 853-61.
30. Bernstein ED, Kaye E, Abrutyn P, Gross M, Dorfman DM, Murasko. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine*. 1999 Jan; 17(1): 82-94.
31. Chakravarti B, Abraham GN. Aging and T-cell-mediated immunity. *Mech Ageing Dev*. 1999; 108: 183-206.
32. Van de Berg PJ, Griffiths SJ, Yong SL, Macaulay R, Bemelman FJ, Jackson S, et al. Cytomegalovirus infection reduces telomere length of the circulating Tcell pool. *J Immunol*. 2010 Apr; 184(7): 3417-23.
33. Pawelec GA, Akbar C, Caruso R, Effros B, Grubeck-Loebenstien, Wikby A. Is immunosenescence infectious? *Trends Immunol*. 2004 Aug; 25(8): 406-10.

34. Trzonkowski P. Association between cytomegalovirus infection, enhanced proinflammatory response and low level of anti-hemagglutinins during the anti-influenza vaccination-an impact of immunosenescence. *Vaccine*. 2003; 21(25-26): 3826-36.
35. Khan N, Cobbold M, Moss P. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol*. 2002; 169(4): 1984-92.
36. Khan N, Cobbold M, Bruton R, Moss P. Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. *J Immunol*. 2004 Dec; 173(12): 7481-9.
37. Miles DJ, Sande M, Kaye S, Crozier S, Ojuola O, Palmero MS, et al. CD4(+) T cell responses to cytomegalovirus in early life: a prospective birth cohort study. *J Infect Dis*. 2008 Mar; 197(5): 658-62.
38. Pourgheysari B, Khan N, Best D, Bruton R, Nayak L, Moss PA. The Cytomegalovirus-Specific CD4+ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4+ T-cell repertoire. *J Virol*. 2007 Jul; 81(14): 7759-65.
39. Waldrop SL, Davis KA, Maino VC, Picker LJ. Normal human CD4+ memory T cells display broad heterogeneity in their activation threshold for cytokine synthesis. *J Immunol*. 1998; 161(10): 5284-95.
40. Cobbold M, Khan N, Pourgheysari B, Tauro S, McDonald D, Osman H, et al. Adoptive transfer of cytomegalovirus-specific CTL to stem cell transplant patients after selection by HLA-peptide tetramers. *J Exp Med*. 2005 Aug; 202(3): 379-86.
41. Kutzuka AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis*. 1997; 26: 1076-997.
42. Eid AJ, Brown RA, Arthurs SK, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Larson TS, et al. A prospective longitudinal analysis of cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ and CD8+ T cells in kidney allograft recipients at risk of CMV infection. *Transpl Int*. 2009 Nov. [Epub ahead of print]
43. Razonable RR. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug; 14(31): 4849-60.
44. Egli A, Binet I, Binggeli S, Jager C, Dumoulin A, Schaub S, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell responses and viral replication in kidney transplant recipients. *J Transl Med*. 2008 Jun; 6: 29-35.
45. Hakki M, Riddell SR, Storek J, Carter RA, Stevens-Ayers T, Sudour P, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood*. 2003; 102(8): 3060-7.
46. Avetisyan G, Aschan J, Haogglund H, Ringdagn O, Ljungman P. Evaluation of intervention strategy based on CMV-specific immune responses after allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Nov; 40(9): 865-9.
47. Tormo N, Solano C, Benet I, Nieto J, de la Camara R, Garcia-Noblejas A, et al. Kinetics of cytomegalovirus (CMV) pp65 and IE-1-specific IFNgamma CD8+ and CD4+ T cells during episodes of viral DNAemia in allogeneic stem cell transplant recipients: potential implications for the management of active CMV infection. *J Med Virol*. 2010 Jul; 82(7): 1208-15.
48. Ozdemir E, St John LS, Gillespie G, Rowland-Jones S, Champlin RE, Molldrem JJ, et al. Cytomegalovirus reactivation following allogeneic stem cell transplantation is associated with the presence of dysfunctional antigen-specific CD8+ T cells. *Blood*. 2002 Nov; 100(10): 3690-7.
49. Gratama JW, Brooimans RA, Van der Holt B, Sintnicolaas K, Van Doornum G, Niesters HG, et al. Monitoring cytomegalovirus IE-1 and pp65-specific CD4+ and CD8+ T-cell

responses after allogeneic stem cell transplantation may identify patients at risk for recurrent CMV reactivations. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008 Jul; 74(4): 211-20.

50. Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003 Aug; 122(4): 600-6.

51. Pourgheysari B, Moss P. [High level of CMV-specific CD4+ and CD8+ cells immune response and correlation between them in B-cell Chronic lymphocytic leukemia patients. *J Rafsanjan Univ of Med Sci*. 2009; 7(4): 235-244.]Persian.

52. Suni MA, Ghanekar SA, Houck DW, Maecker HT, Wormsley SB, Picker LJ, et al. CD4(+)CD8(dim) T lymphocytes exhibit enhanced cytokine expression, proliferation and cytotoxic activity in response to HCMV and HIV-1 antigens. *Eur J Immunol*. 2001 Aug; 31(8): 2512-20.

53. Pourgheysari B, Banitalebi M. [Significance of CMV-seropositivity in the alterations of CD4+ T-cell subsets and expression of their phenotyping markers in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Shahrekord Univ of Med Sci*. 2010; 12(1): 75-83.]Persian

54. Fletcher JM, Vukmanovic-Stejić P, Dunne K, Birch J, Cook S, Jackson M, et al. Cytomegalovirus-specific CD4+T cells in healthy carriers are continuously driven to replicative exhaustion. *J Immunol*. 2005; 175: 821-25.

55. Tovar-Salazar A, Patterson-Bartlett J, Jesser R, Weinberg A. Regulatory function of cytomegalovirus-specific CD4+CD27-CD28- T cells. *Virology*. 2010 Mar; 398(2): 158-67.

56. Olsson J, Wikby A, Johansson B, Lofgren S, Nilsson BO, Ferguson FG. Age related change in peripheral blood T lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech of Age and Develop*. 2000 Dec; 121(1-3): 187-201.

57. Pourgheysari B, Bruton R, Parry H, Billingham L, Fegan C, Murray J, Moss P. The number of cytomegalovirus-specific CD4+ T cells is markedly expanded in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and determines the total CD4+ T-cell repertoire. *Blood*. 2010 Oct; 116(16): 2968-74.

58. Walton JA, Lydyard PM, Nathwani A, Emery V, Akbar A, Glennie MJ, et al. Patients with B cell chronic lymphocytic leukaemia have an expanded population of CD4 perforin expressing T cells enriched for human cytomegalovirus specificity and an effector-memory phenotype. *Br J Haematol*. 2010 Jan; 148(2): 274-84.

Cite this article as: Pourgheysari B, Rahmani F. [CD4+ immune response to cytomegalovirus (CMV) in healthy carriers and hematological malignancies. *JSKUMS* 2011 June, July; 13(2): 83-93.]Persian

Received: 27/June/2010

Revised: 6/Jan/2011

Accepted: 9/Apr/2011

CD4⁺ immune response to cytomegalovirus (CMV) in healthy carriers and hematological malignancies

Pourgheysari B (PhD)*^{1,2}, Rahmani F (MSc)³

¹Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran, ²Hematolog Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran, ³Anatomy Dept., Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Background and aim: Cytomegalovirus (CMV) infects the majority of human population in their life time and triggers strong immune responses from all arms of the immune system. However the cellular immune response is the major mechanism by which CMV replication is controlled. CMV-specific CD4⁺ T cells have a substantial role in maintenance of CMV-specific CD8⁺ T cell response. The aim of the study was an overview of CD4⁺ T cell response to CMV in healthy donors and patients with hematological malignancies.

Methods: In this review, abstract or full text articles related to CMV-specific CD4⁺ T cell response, published during 1990 until 2010, were collected from the Medline. The Persian articles were searched through the IranMedex database and used if they were appropriate.

Results: In chronic infection, the CMV-specific CD4⁺ T cells secrete interferon-gamma (IFN-γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and interleukin-2 (IL-2). CMV-specific CD4⁺ response increases with age and the response has been up to 32% with intracellular cytokine detection technique. The cells have also lower activation threshold. The CMV-specific CD4⁺ T cell response increases and comprises up to 47% of whole CD4⁺ compartment in patients who received hematopoietic stem cells transplants. It was up to 44% in chronic lymphocytic leukemia patients and broad phenotyping alterations have also been observed in relation to CMV-seropositivity.

Conclusion: Considering the high level of CMV-specific CD4⁺ T cell response, the viral replication can be controlled and the reactivation can be prevented. Because of the possibility of intracellular cytokine, it is now possible to determine the phenotype of the cells. Therefore, CMV has served as an excellent model for effectors-memory phenotype studies and could be a possible tool in the way to achieve immunotherapy.

Keywords: Cytomegalovirus, CD4⁺ T cell, Hematopoietic stem cell transplantation, Chronic lymphocytic leukemia.

Cite this article as: Pourgheysari B, Rahmani F. [CD4⁺ immune response to cytomegalovirus (CMV) in healthy carriers and hematological malignancies. JSKUMS 2011 June, July; 13(2): 83-93.]Persian

***Corresponding author:**

Cellular and Molecular
Research Center, Shahrekord
University of Medical Sciences,
Rahmateh, Shahrekord, Iran.

Tel:

0098-3813346692

E-mail:

Bat238@yahoo.com